

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL BIOFIRE
FILMARRAY®PANEL DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO
INFERIOR EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS CON NEUMONÍA**

Por


DRA. MARÍA TERESA RAMÍREZ ELIZONDO

**Como requisito para obtener el Grado de
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**


Febrero 2020

**EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL BIOFIRE
FILMARRAY®PANEL DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO
INFERIOR EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS CON NEUMONÍA**


Aprobación de la tesis:



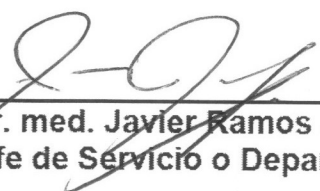
Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Director de la tesis



Dr. Eduardo Pérez Alba
Coordinador de Enseñanza



Dr. Michel Fernando Martínez Reséndez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Javier Ramos Jiménez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer y dedicar mi tesis a mis padres Herlinda Elizondo y José Ángel Ramírez y hermana Cinthya quienes me han apoyado mucho desde el inicio de mi carrera y a lo largo de toda mi residencia. A Raúl Martínez quién a pesar de también estar cursando la residencia me sigue dando su ayuda incondicional. Al Dr. Adrián Camacho quién me siguió alentando en la tesis en épocas difíciles. A mis compañeros residentes debido a que gracias a ellos logré reunir la N para mi proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I | Página |
|----------------------------|--------|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| Capítulo III | |
| 3. HIPÓTESIS..... | 17 |
| Capítulo IV | |
| 4. OBJETIVOS..... | 18 |
| Capítulo V | |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 19 |
| Capítulo VI | |
| 6. RESULTADOS..... | 24 |
| Capítulo VII | |
| 7. DISCUSIÓN..... | 32 |

Capítulo VIII

| | |
|--------------------|----|
| 8. CONCLUSIÓN..... | 36 |
|--------------------|----|

Capítulo IX

| | |
|----------------------|----|
| 10.BIBLIOGRAFÍA..... | 37 |
|----------------------|----|

Capítulo X

| | |
|---------------------------------|----|
| 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO..... | 42 |
|---------------------------------|----|

ÍNDICE DE TABLAS

| Tabla 1 | Página |
|---|--------|
| Características demográficas generales de la población..... | 26 |
| | |
| Tabla 2 | |
| Tasa de positividad del panel respiratorio en todas las muestras y por edad ... | 27 |
| | |
| Tabla 3 | |
| Comparación en la detección microbiológica BIOFIRE vs Cultivo..... | 28 |
| | |
| Tabla 4 | |
| Comparación en la detección microbiológica BIOFIRE vs Cultivo..... | 30 |
| | |
| Tabla 5 | |
| Comparación tipo de muestra y número de patógenos identificados..... | 31 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| Figura 1 | Página |
|--------------------------------------|--------|
| Diagrama de muestras analizadas..... | 25 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AT: Aspirado traqueal

BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*

FDA: Food and Drug Administration

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IDSA: Infectious Diseases Society of America

LBA: Lavado bronquioalveolar

LRTIP: Lower Respiratory Tract Infection Panel

MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight

MDR: Multidrogo resistente

MDR-GN: Multidrogo resistente – gram negativos

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome coronavirus

NA: No aplica

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

NIH: Neumonía intrahospitalaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBP: Penicillin binding protein

PCR: Polymerase chain reaction

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome coronavirus

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIRA: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

USA: United States of America

VHC: Virus de Hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

CAPÍTULO I

RESUMEN

Neumonía continúa siendo un problema que afecta a todas las poblaciones en todo el mundo. Sin embargo, una población especialmente afectada incluye a los pacientes con inmunocompromiso en quienes continúa siendo la causa más importante de infección. El manejo en este grupo de pacientes generalmente es agresivo de forma empírica por lo que es importante el diagnóstico temprano para dar manejo específico y evitar uso de antibioticoterapia de amplio espectro.

Actualmente existen 7 paneles múltiples aprobados por la Administración de Comida y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para la detección e identificación de >5 patógenos. Los paneles múltiples de PCR permiten la amplificación de diversos ácidos nucleicos en una sola reacción por lo cual es un método ideal para la detección de múltiples patógenos, particularmente en el tracto respiratorio inferior. FilmArray permite disminuir el número de muestras clínicas en las que no se logra identificar patógeno de un 63% en pruebas convencionales a 19% ($p < 0.0001$). La correlación positiva en la identificación de patógenos identificados por pruebas convencionales y FilmArray es >90%. La implementación del FilmArray disminuye el tiempo para detectar virus, además logra detectar agentes virales que no pueden ser detectados por métodos convencionales.

FilmArray® (BioFire® Diagnostics, Utah, USA, propiedad de bioMérieux) es un dispositivo pequeño, de escritorio con identificación automatizada de PCR múltiple. El Panel de Neumonía de FilmArray® fue aprobado por la FDA en abril del 2018 y logra detectar 15 bacterias, 8 virus, 3 bacterias atípicas y 7 genes de resistencia antimicrobiana. La prueba se realiza en un sistema cerrado y requiere de 2 minutos de trabajo manual y 65 minutos de tiempo en el dispositivo.

Por lo tanto, se decidió realizar el estudio para realizar panel de PCR múltiple y evaluar la aplicación en pacientes inmunocomprometidos para detección de organismos respiratorios.

En este estudio se planea demostrar que el Biofire FilmArray LRTIP es útil para el diagnóstico microbiológico en pacientes inmunosuprimidos con sospecha de neumonía. El estudio incluirá pacientes internados en cualquier área del Hospital Universitario con sospecha de neumonía ya sea adquirida en la comunidad, intrahospitalaria o asociada a ventilación.

El estudio demuestra el desempeño de FilmArray® LRTIP en pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de neumonía. La tasa de positividad para FilmArray® LRTIP fue significativamente mayor en comparación con el cultivo convencional. Esto demuestra el mayor rendimiento diagnóstico que tiene la prueba para la identificación de patógenos.

En nuestro estudio el 33.9% de los médicos tratantes no hizo cambios en el antibiótico indicado, sin embargo, un 54.8% realizó modificaciones importantes en el manejo del paciente en menos de 24 horas debido a que el 30.6% escaló el tratamiento indicado y el 24.2% suspendió o descaló el antibiótico, lo cual pudiera considerarse un porcentaje importante para el programa de optimización de antibióticos.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), de las 56.9 millones de defunciones que ocurrieron en el 2016, más de la mitad (54%) fueron debido a 10 principales causas; de estas la neumonía es la cuarta causa global de defunción, con 3.0 millones muertes asociadas.¹

En pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), los patógenos bacterianos típicos y atípicos pueden causar cuadros clínicos graves. En un estudio se demostró que únicamente 60% de los pacientes logran dar muestra de expectoración, de los cuales solamente en un 28% de las muestras fueron adecuadas para realizarse tinción de gram.² A pesar de lo anterior, debido a la importancia en el rendimiento diagnóstico y costo-efectividad, las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomiendan que siempre debe obtenerse un cultivo de expectoración, tomando en cuenta los detalles preanalíticos y de procesamiento de la muestra.³ Los patógenos más frecuentemente detectados por pruebas microbiológicas

convencionales (hemocultivo, cultivo de expectoración, cultivo de lavado broncoalveolar, antígeno urinario de *Legionella*, antígeno urinario de neumococo, serología de fase aguda para *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella spp.*) son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, virus Influenza y *Pseudomonas aeruginosa*.⁴

A pesar de los intentos de prevenir las causas que llevan a desarrollar neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador (NAV), éstas continúan siendo complicaciones intrahospitalarias frecuentes. Ambas complicaciones se encuentran entre las principales infecciones intrahospitalarias (21.8%). Los patógenos que con mayor frecuencia se aíslan son *Staphylococcus aureus* 16.4%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.7% y *Klebsiella pneumoniae* o *K. oxytoca* 11.8%.⁵ Para el diagnóstico de NAV, las guías IDSA recomienda toma de muestras no invasivas (aspirado traqueal) con cultivos semicuantitativos, en lugar de tomar muestras invasivas (lavado broncoalveolar) con cultivos cuantitativos. En pacientes con sospecha de NIH también sugiere que debe tratarse de obtener muestras respiratorias para cultivo, pero igualmente sugiere se trata de muestras no invasivas (expectoración) en lugar de muestras invasivas. Así mismo, la misma guía reconoce el riesgo de presentar resultados falsos positivos relacionado con contaminación oral, sin embargo, el beneficio potencial que ofrece el realizar cultivos de muestras invasivas no sobrepasa los riesgos.⁶

Los factores de riesgo descritos para NAV multi-drogorresistente (MDR) son el uso de antibióticos intravenosos en los últimos 90 días, >5 días de hospitalización previo a la NAV, choque séptico al momento de presentar la NAV, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) previo a la NAV y terapia de reemplazo renal previo a la NAV⁶.

Cardosos *et al* encontraron que el 28% de las NAC o asociada a cuidados de la salud eran MDR, de los cuales 85% fueron Gram negativos (MDR-GN) y 33% pertenecientes al grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). Los factores de riesgo asociados fueron la edad avanzada, hospitalización en el último año, uso previo de antibióticos y un índice de Karnofsky >70 puntos. Pacientes con infección por un patógeno MDR presentaban mayor riesgo de tratamiento antibiótico no adecuado (44% en el grupo MDR-GN y 61% en el grupo ESKAPE).⁷ Excluyendo esos grupos específicos, la prescripción de antibioticoterapia usualmente es considerada apropiada.⁸

En relación con lo previamente mencionado, la identificación adecuada del patógeno causal tiene un impacto clínico para la realización de estudios diagnósticos complementario, ajuste de tratamiento antibiótico/antiviral, así como necesidad de hospitalización. Sin embargo, las pruebas convencionales para identificación microbiológica usualmente requieren de varios días. Actualmente existen métodos moleculares, específicamente la reacción en cadena de la

polimerasa (PCR) que permite extender el rango de patógenos que pueden identificarse en el laboratorio y disminuir el tiempo de espera de identificación. Pruebas de PCR para enfermedades infecciosas oscila entre la identificación de un solo patógeno hasta identificación múltiple por grupos de patógenos.⁹

Las bacterias que identifica el panel son *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae complex*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae group*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. De las 15 bacterias que logra identificar, 7 pertenecen al grupo ESKAPE.

S. aureus es un coco gram positivo que desde los 60s se han reportado cepas con resistencia a meticilina (SARM)¹⁰ y actualmente hasta un 2% de las personas se considera portador asintomático.¹¹ El fenotipo de resistencia se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica para la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, que posee baja afinidad por los beta-lactámicos.¹² *S. aureus* es una causa frecuente de neumonía, sin embargo, los hemocultivos resultan positivos en un 25% de los casos.¹³

K. pneumoniae es un bacilo gram negativo usualmente encapsulado perteneciente a la familia Enterobacteriaceae. En los últimos años, las especies de *Klebsiella* han adquirido mecanismos de resistencia, principalmente enzimas

denominadas beta-lactamasas que logran inactivar antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.¹⁴ La adquisición de estos mecanismos de resistencia se debe a genes que codifican para dichas carbapenemasas como es KPC y NDM.^{15,16}

A. baumannii es un cocobacilo gram negativo no fermentador. En la actualidad es resistente a la mayoría de los betalactámicos relacionada a diversas betalactamasas plasmídicas de amplio espectro, especialmente carbapenemasas.¹⁷ Dichas carbapenemasas suelen ser codificadas por genes como VIM, IMP y OXA.¹⁵

P. aeruginosa es un bacilo gram negativo no fermentador. Se trata de una bacteria con resistencia intrínseca a múltiples antibióticos¹⁷ Sin embargo también puede presentar mecanismos de resistencia adquirida con carbapenemasas como KPC, VIM e IMP, lo que lleva a presencia de *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos.¹⁵

Enterobacter spp. son bacilos gram negativos, en ocasiones pueden ser encapsuladas. Muchas cepas de *Enterobacter* presentan mecanismos de resistencia importante como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas asociadas a presencia de VIM, OXA, IMP y KPC.¹⁵

Aunque no pertenecen al grupo ESKAPE, *Serratia marcescens* es un bacilo gram negativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae y también

toma importancia debido a que algunas cepas pueden presentar BLEE y carbapenemasas, la principal asociada es SME-1.

Proteus spp. también es un bacilo gram negativo que forma parte de la familia Enterobacteriaceae, es usualmente asociado a infecciones adquiridas en la comunidad. *Proteus* tiene la capacidad de adquirir mecanismos de resistencia con enzimas BLEE principalmente asociadas a presencia de gen TEM.¹⁸

E. coli es un bacilo gram negativo que igualmente pertenece a la familia Enterobacteriaceae que usualmente puede presentar un fenotipo sensible a todos los betalactámicos¹⁹ sin embargo puede adquirir mecanismos de resistencia con producción de enzimas BLEE²⁰ y en algunos reportes, producción de carbapenemasas VIM e IMP.¹⁵

S. pneumoniae es un coco gram positivo, ha sido tradicionalmente la principal causa de NAC, causando el 95% de las neumonías en la era pre-antibiótico.²¹ Aunque neumococo sigue siendo el más frecuentemente identificado como causa de NAC, la frecuencia en la que se implica como agente causal ha disminuido.²² Los cultivos de esputo pueden resultar positivo en >80% de los casos cuando la muestra es adecuada y se obtiene en menos de 12 horas del inicio de antibioticoterapia, los hemocultivos resultan positivos únicamente en un 20 – 25% de los pacientes.¹³

H. influenzae es un cocobacilo gram negativo que puede estar encapsulado (tipificable) o no encapsulado (no tipificable). La epidemiología ha cambiado desde la introducción de la vacuna en 1990. Actualmente es la forma no tipificable la causa de la mayoría de los casos.²³ Es una causa importante de neumonía, principalmente en adultos mayores y pacientes con neumopatía de base (fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]).

M. catarrhalis es un coco gram negativo reconocido como una causa menos común de neumonía, sin embargo, se asocia con mayor frecuencia igualmente en adultos y pacientes con alguna forma de neumopatía que lo predisponga.²²

S. agalactiae es un coco gram positivo perteneciente al grupo B. En adultos afecta a aquellos que presentan comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular) y es usualmente causa de bacteriemia, neumonía e infecciones de piel y tejidos blandos.²⁴

S. pyogenes es un coco gram positivo perteneciente al grupo A. Actualmente es una causa rara de neumonía siendo asociada esporádicamente a infección post-influenza, afecta principalmente a adultos mayores y/o con comorbilidades. La importancia de este patógeno es que puede tener una alta tasa de mortalidad.²⁵

Las bacterias atípicas identificadas por el panel son *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. *Legionella pneumophila* causa 1 – 10% de las NAC y afecta usualmente a pacientes adultos mayores, comorbilidades.²⁶ Una de las pruebas que existen para su identificación es ELISA para antígeno de *Legionella* en orina el cual es positivo en 74% de los pacientes, con sensibilidad incrementada en los pacientes con mayor gravedad.²² *M. pneumoniae* es una de las causas de NAC atípica cuya magnitud verdadera se desconoce, se estima que ocasiona 1 – 10 casos por cada 50 NAC.²⁷ *C. pneumoniae* al igual que *M. pneumoniae* se encuentra subdiagnosticada por lo que el número de casos anuales se desconoce.²⁸ El motivo de que se desconozca la frecuencia de estos agentes es debido a que las pruebas diagnósticas serológicas no son fidedignas.²²

El panel también identifica diversos agentes virológicos como Influenza A, Influenza B, Adenovirus, Coronavirus, virus Parainfluenza, virus Sincitial Respiratorio, Human Rinovirus/Enterovirus humano, Metapneumovirus humano.

Virus de Influenza A o B son causas comunes de infección respiratoria aguda que ocurre de forma epidémica en todo el mundo en la temporada de invierno. En la temporada 2017 – 2018 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC) reportó 49 millones de casos con mayor afección en adultos, sin embargo, mayor hospitalización y mortalidad en adultos mayores.²⁹

Del virus de Parainfluenza existen 4 tipos (1 al 4) de los cuales los tipos 1 y 2 se asocian a croup en niños, el tipo 3 puede asociarse a bronquiolitis, bronquitis y neumonía, por último, el tipo 4 usualmente no se reconoce, pero puede causar infecciones leves a severas. Se trata de un patógeno importante en adultos con inmunocomprometidos debido a que puede causar neumonías severas con alta tasa de mortalidad.³⁰

El virus sincitial respiratorio pertenece a la familia de los paramixovirus. Tradicionalmente se asocia a infecciones en niños, sin embargo, puede causar NAC en adultos, particularmente en aquellos con algún estado de inmunocompromiso y adultos mayores.³¹

Los adenovirus son virus que más comúnmente causan infecciones de las vías respiratorias. Existen más de 50 tipos diferentes. Las personas que más se encuentran en riesgo para desarrollar infección severa son aquellos que presentan algún tipo de inmunocompromiso.³²

Coronavirus son virus denominados así por su apariencia con picos en la superficie que aparenta una corona. Existen 4 subgrupos importantes (alfa, beta, gamma y delta), posteriormente emergieron 2 nuevos denominados MERS-CoV y SARS-CoV que se asocian a enfermedad severa, sin embargo, estos últimos 2 subgrupos no son reconocidos por el FilmArray actual.³³

Metapneumovirus humano pertenece a la familia de los paramixovirus. Es un patógeno emergente que causa NAC en adultos mayores y se sobrepone con la temporada de influenza y de virus sincitial respiratorio.³⁴

Rinovirus/Enterovirus son de los virus más comunes que afectan al ser humano y se encuentran implicados en el 30 – 50% de las infecciones respiratorias agudas. Algunos expertos cuestionan el rol de los rinovirus en la patogénesis de neumonía. En el estudio EPIC se identificó en un 9% de los pacientes con NAC que requirieron hospitalizarse con mayor incidencia en adultos mayores, sin embargo, es importante señalar que el estudio que se les realizó fue hisopado nasal/orofaríngeo.³⁵

Además, el panel logra identificar genes de resistencia de importancia clínica como la CTX-M perteneciente a las BLEE, carbapenemasas como KPC, NDM, Oxa48-like, VIM e IMP. También genes para resistencia a que es el gen mecA/mecC y MREJ.

ANTECEDENTES DIRECTOS

Actualmente existen 7 páneles múltiples aprobados por la Administración de Comida y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para la detección e identificación de >5 patógenos.³⁶ Los páneles múltiples de PCR permiten la amplificación de diversos ácidos nucleicos en una sola reacción por lo cual es un método ideal para la detección de múltiples patógenos, particularmente en el

tracto respiratorio inferior. FilmArray permite disminuir el número de muestras clínicas en las que no se logra identificar patógeno de un 63% en pruebas convencionales a 19% ($p < 0.0001$). La correlación positiva en la identificación de patógenos identificados por pruebas convencionales y FilmArray es $>90\%$. Los 2 patógenos en donde se observó menor correlación fueron virus Parainfluenza 1 (55%) y Metapneumovirus humano (67%).⁹ La implementación del FilmArray disminuye el tiempo para detectar virus, además logra detectar agentes virales que no pueden ser detectados por métodos convencionales. Esta identificación causa un impacto en el uso y duración de antibióticos.^{8,37-39}

Se ha sugerido que pacientes inmunocomprometidos pueden beneficiarse con el uso de los paneles de PCR múltiple, debido a que identifica patógenos poco comunes, por lo cual pudiera justificar su uso en comparación con pacientes por lo demás sanos.⁴⁰

FilmArray (BioFire Diagnostics, Utah, USA, propiedad de bioMérieux) es un dispositivo pequeño, de escritorio con identificación automatizada de PCR múltiple. El sistema molecular incluye extracción automatizada de ácidos nucleicos, un paso inicial de transcripción inversa y realización de PCR múltiple, seguido de análisis en curvas.⁸ El Panel de Neumonía de FilmArray fue aprobado por la FDA en abril del 2018 y logra detectar 15 bacterias, 8 virus, 3 bacterias atípicas y 7 genes de resistencia antimicrobiana. La prueba se realiza en un sistema cerrado y requiere de 2 minutos de trabajo manual y 65 minutos de tiempo en el dispositivo.

El objetivo de este estudio es evaluar la aplicación del Panel de Neumonía FilmArray para la detección de organismos respiratorios en pacientes inmunocomprometidos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro hospital el abordaje que se hace a los pacientes con sospecha de neumonía ya sea NAC, NIH o NAV es toma de muestra respiratoria (expectoración, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar) para cultivo el cual se procesa para identificación con métodos convencionales.

Como ya revisamos, el problema de la utilización de los métodos convencionales es el tiempo que se tarda en obtener resultado, riesgo de obtener un resultado negativo, no se logra identificar bacterias atípicas o agentes virales. Por lo tanto, se decidió realizar el estudio para realizar panel de PCR múltiple y evaluar la aplicación en pacientes inmunocomprometidos para detección de organismos respiratorios.

JUSTIFICACIÓN

Lograr identificar al patógeno causal, así como la presencia o ausencia de genes de resistencia asociado en el caso de agentes bacterianos, pudiera tener un impacto clínico en ajuste de antibioticoterapia o el retiro en caso de no ser

necesario. Además de lograr identificación de los principales agentes causales de neumonía en inmunosuprimidos para motivos estadísticos.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

El Biofire FilmArray LRTIP no es útil para el diagnóstico microbiológico en pacientes inmunosuprimidos con sospecha de neumonía.

HIPÓTESIS ALTERNA

El Biofire FilmArray LRTIP es útil para el diagnóstico microbiológico en pacientes inmunosuprimidos con sospecha de neumonía.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la capacidad diagnóstica del Biofire FilmArray LRTIP para el diagnóstico microbiológico en pacientes inmunosuprimidos con sospecha de neumonía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los agentes causales de neumonía en pacientes inmunosuprimidos.

Determinar la frecuencia y tipo de infecciones virales en pacientes inmunosuprimidos con neumonía.

Determinar la frecuencia de infecciones causadas por 1 o más patógenos.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes internados en cualquier área del Hospital Universitario con sospecha de neumonía ya sea adquirida en la comunidad, intrahospitalaria o asociada a ventilación en el periodo febrero a julio del 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Adultos con por lo menos 2 o más signos y síntomas relacionados a neumonía:

Tos (nueva o progresiva)

Fiebre (por lo menos 38°C en las últimas 24 horas previo a la inclusión)

Disnea

Leucocitosis (>11K)

Dolor pleurítico

MAS por lo menos 1 de los siguientes hallazgos radiográficos:

Infiltrado nuevo o progresivo (difuso o localizado)

Patrón miliar

Derrame paraneumónico asociado a infiltrado sugestivo de neumonía.

MAS inmunosupresión definida por 1 de los siguientes:

VIH positive con CD4 <250 células o sospecha / confirmación de alguna enfermedad definitoria de SIDA o pacientes con sospecha de estar presentando síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Pacientes recibiendo prednisona por lo menos en las últimas 4 semanas a una dosis mínima de 10mg (o equivalente).

Pacientes trasplantados (órgano sólido o médula ósea)

Pacientes con enfermedad reumatológica sin tratamiento o de reciente diagnóstico

Pacientes neutropénicos secundario a quimioterapia, enfermedad de médula ósea o alguna otra causa.

Pacientes con uso reciente (<6 meses) de anticuerpos monoclonales por enfermedad reumatológica, neoplásica o inflamatoria.

Pacientes tratados con metrotexate, ciclofosfamida, azatioprina o en los últimos 3 meses.

Pacientes con inmunodeficiencia combinada severa.

Enfermedad granulomatosa crónica.

Pacientes diabéticos con glucosa descontrolada crónica definido por una HbA1c >9% o >200mg/dL en las últimas 24 horas.

Otras causas o factores que de acuerdo con la opinión del investigador principal pudieran ser causas de inmunosupresión.

Internados en el periodo febrero a julio 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Absceso pulmonar

Pacientes con historia de tuberculosis pulmonar o coccidioidomicosis

Pacientes con contraindicación de toma de muestra (SIRA severo, hemorragia respiratoria grave o incontrolable, etc).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no deseen participar al no entregar muestra de secreción respiratoria.

MATERIAL Y METODOS

MUESTRA POBLACIONAL

Pacientes internados en cualquier área del Hospital Universitario con sospecha de neumonía ya sea adquirida en la comunidad, intrahospitalaria o asociada a ventilación.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estimando un incremento de 30% sobre la capacidad establecida en la literatura (aproximadamente 30%) con un error alfa 0.05 y beta 0.2 se requieran

54 pacientes. Asumiendo un 10% de fallas técnicas se tomaron 60 pacientes como un mínimo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico utilizaremos medidas de tendencia central y estadística descriptiva e inferencia. Las variables continuas se expresarán en medias y desviaciones estándar y se analizarán por prueba T-student o Wilcoxon sum test según su distribución. Las variables dicotomías las analizaremos por medio de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Tomaremos un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. La información se pasará a una base de datos en SPSS versión 23.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente: Resultado del panel respiratorio, resultado del cultivo de la muestra respiratoria.

Variable independiente: Edad, género, antecedentes médicos que le condicionan inmunosupresión.

Variable de confusión: Tipo de muestra obtenida, uso previo de antibióticos.

PLAN DE ANÁLISIS

Se seleccionará a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para toma de muestra respiratoria la cual puede ser expectoración, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar.

Se enviará la muestra a laboratorio en un periodo no mayor a 2 horas.

En caso de ser expectoración, se revisará la calidad de la muestra que cumpla los criterios de Murray (<10 células epiteliales y >25 polimorfonucleares).

Se realizará cultivo de la muestra por métodos convencionales.

Se procesará la muestra en FilmArray de acuerdo con la metodología establecida por bioMérieux.

En caso de obtener crecimiento en los cultivos, se realizará identificación por MALDI-TOF.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los expedientes y la base de datos serán revisados y analizados únicamente por miembros pertenecientes al equipo de trabajo del protocolo de investigación.

Los resultados serán almacenados en una carpeta con identificación del protocolo y únicamente será de acceso para el personal del equipo de trabajo del protocolo de investigación.

El estudio incluye poblaciones vulnerables cuyos datos serán protegidos, su acceso estará limitado al equipo de trabajo del protocolo de investigación.

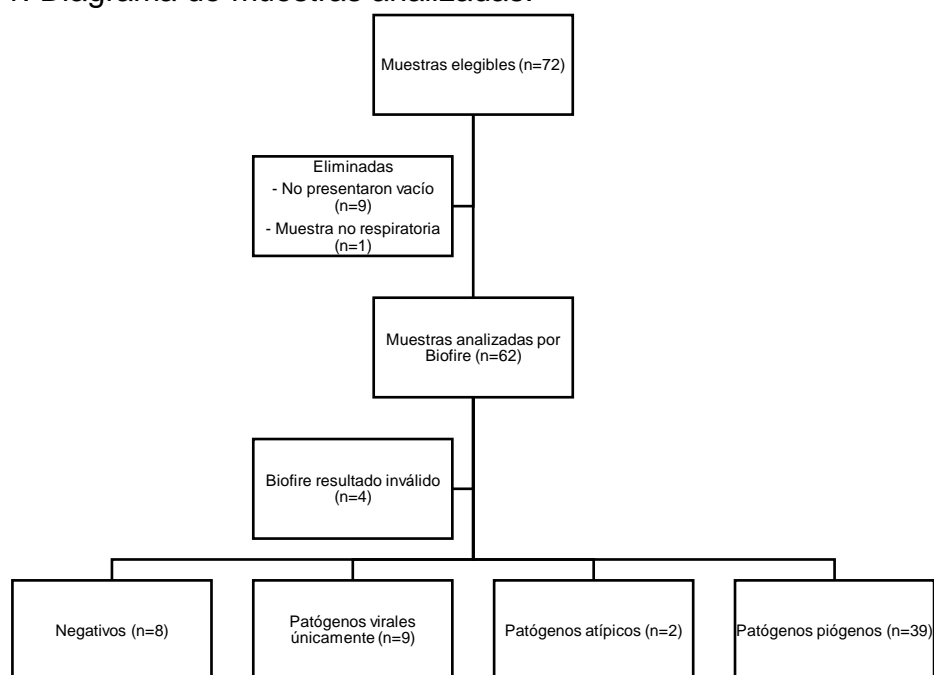
Los datos serán utilizados únicamente para los propósitos explicados en el protocolo y no serán transferidos a otras personas.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

En febrero del 2019 se empezó a analizar estudios para muestras respiratorias con FilmArray. Durante los 5 meses que duró el estudio se analizaron un total de 72 muestras que cumplían los criterios de inclusión de las cuales 9 no presentaron vacío, 1 prueba se utilizó para muestra no respiratoria y en 4 el resultado fue inválido; por lo cual, la tasa general de éxito en el funcionamiento de la prueba fue de 93.5% (58/62). De las 58 muestras que se procesaron correctamente, 8 resultaron negativos, 9 pánels registraron únicamente patógenos virales, 2 pánels registraron únicamente bacterias atípicas y 39 pánels se logró identificar por lo menos 1 patógeno piógeno. (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de muestras analizadas.



La mayoría de las muestras fueron obtenidas de pacientes masculinos que femeninos (53.2% [33/62] y 46.8% [29/62], respectivamente). En general, el estudio incluyó muestras de adultos jóvenes: 41.9% se encontraban en el grupo de 16 a 40 años, 35.4% tenían de 41 a 60 años y únicamente el 22.5% de la población estudiada era mayor a 60 años. La mayor parte de las muestras se obtuvieron en pacientes hospitalizados en el área de terapia intensiva y medicina interna (41.9% [26/62] y 38.7% [24/62], respectivamente) en comparación con las obtenidas en el departamento de urgencias que fue únicamente el 12.9% (8/62).

Tabla 1. Características demográficas generales de la población.

| Característica de los pacientes | N=62(%) |
|---|----------------|
| Género femenino | 29 (46.8%) |
| Edad, años | |
| 16 – 40 | 26 (41.9%) |
| 41 – 60 | 22 (35.4%) |
| >60 | 14 (22.5%) |
| Comorbilidad | |
| Diabetes Mellitus | 19 (30.6%) |
| VIH | 10 (16.1%) |
| Enfermedad pulmonar crónica | 7 (11.2%) |
| Enfermedad hematológica | 6 (9.6%) |
| Neoplasia sólida | 4 (6.4%) |
| Enfermedad reumatológica | 3 (4.8%) |
| VHC | 2 (3.2%) |
| Embarazo | 2 (3.2%) |
| Otros | 8 (12.9%) |
| Área de internamiento | |
| Terapia intensiva | 26 (41.9%) |
| Medicina interna | 24 (38.7%) |
| Urgencias | 8 (12.9%) |
| Cirugía | 4 (6.4%) |
| Tipo de Neumonía | |
| NAC | 39 (62.9%) |
| NAV | 13 (20.9%) |
| NIH | 6 (9.6%) |
| Neumonía por broncoaspiración | 3 (4.8%) |
| Uso de antibióticos profilácticos | 14 (22.5%) |
| Uso de antibióticos previo al ingreso | 17 (27.4%) |
| Uso de antibióticos intrahospitalarios | 57 (91.9%) |
| Cambio de antibiótico | |
| No | 21 (33.9%) |
| Escalar | 19 (30.6%) |
| Suspensión | 8 (12.9%) |
| Descalar | 7 (11.3%) |
| Inicio | 0 (0%) |
| Defunción | 20 (32.2%) |
| VIH virus de inmunodeficiencia humana; VHC virus de hepatitis C; NAC neumonía adquirida en la comunidad; NAV neumonía asociada a ventilador; NIH neumonía intrahospitalaria | |

De todas las muestras recibidas, 85.4% fueron obtenidas por métodos no invasivos (aspirado traqueal 51.6% [32/62] y esputo 33.8% [21/62]) y únicamente el 14.5% fueron de muestras invasivas (LBA [9/62]), como se muestra en la Tabla 3. El panel respiratorio detectó por lo menos 1 patógeno en 50 de las 62 muestras analizadas, dando un rendimiento de tasa de positividad general de 80.6% en comparación con el cultivo que detectó 1 patógeno en 34 de las 62 muestras con una tasa de positividad de 54.8%, siendo estadísticamente significativo ($p=0.001$) como se muestra en la Tabla 2. La tasa de detección fue similar en los 3 grupos de edad analizados, sin diferencia significativa entre BIOFIRE y cultivo ($p=0.919$).

Tabla 2. Tasa de positividad del panel respiratorio en todas las muestras y por edad

| Tipo de muestra/resultado | BIOFIRE | % del total | CULTIVO | % del total | p |
|---|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------|
| Todas las muestras | N=62 | | N=62 | | |
| Inválidas | 4 | 6.5 | NA | NA | |
| Negativas | 8 | 12.9 | 28 | 45.2 | .0004 |
| Positivas | 50 | 80.6 | 34 | 54.8 | |
| Detección | | | | | |
| Detección única | 22 | 35.5 | 18 | 29.0 | 0.560 |
| Co-detección | 28 | 45.1 | 16 | 25.8 | |
| Muestras positivas por grupo de edad | | | | | |
| 16 – 40 años (n=26) | 20 | 76.9 | 14 | 53.8 | 0.145 |
| 41 – 60 años (n=22) | 19 | 82.6 | 13 | 56.5 | 0.090 |
| >60 años (n=14) | 11 | 78.6 | 7 | 50.0 | 0.236 |
| NA No aplica | | | | | |

En la Tabla 2 se muestra la comparación del rendimiento del panel respiratorio con el cultivo convencional. El porcentaje de muestras negativas por el panel respiratorio fue 12.9% (8/62) y 45.2% (28/62) para cultivo convencional; sin embargo, el porcentaje en el que el panel respiratorio detectó 4 o más

patógenos (bacterianos y virales) fue en 17.7% (11/62) de las muestras y únicamente en 1 (1.6%) de los reportes de cultivo convencional como se ve en la Tabla 3. Los principales organismos detectados por el panel respiratorio fueron *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *E. cloacae* complex, los cuáles se encontraron en 19 (32.7%), 14 (24.1%), 10 (17.2%) y 10 (17.2%) de las muestras, respectivamente. En cultivo los principales patógenos fueron *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en 9 (14.5%) de las muestras cada uno de ellos. Los patógenos virales detectados con mayor frecuencia fueron rinovirus/enterovirus humano, metaneumovirus, coronavirus y el virus parainfluenza en 7 (12.1%), 5 (8.6%), 4 (6.9%) y 2 (3.4%) de las muestras, respectivamente. Los 4 genes de resistencia detectados por el panel fueron CTX-M, mecA/B y MREJ, IMP y NDM en 7 (12.1%), 7 (12.1%), 1 (1.7%) y 1 (1.7%) de todas las muestras, respectivamente. De los 7 genes de resistencia mecA/B y MREJ detectados por el panel, en 2 de las muestras el cultivo fue negativo y en otras 2 el cultivo no presentó crecimiento de *S. aureus* por lo cual en estos 4 no se puede hacer correlación con el antibiograma. En los 3 pacientes en los cuáles si se logró crecimiento de *S. aureus*, 2 de ellos fueron reportados como sensibles a cefoxitina y únicamente 1 fue reportado resistente.

Tabla 3. Comparación en la detección microbiológica BIOFIRE vs Cultivo

| Muestra Respiratoria | | N=62 | |
|---|--|----------------|----------------|
| Tipo de muestra | | BIOFIRE | CULTIVO |
| AT | | 32 (51.6%) | 32 (51.6%) |
| Espuito | | 21 (33.8%) | 21 (33.8%) |
| LBA | | 9 (14.5%) | 9 (14.5%) |
| Cantidad de patógenos detectados | | | |
| 0 | | 8 (12.9%) | 28 (45.2%) |

| | | |
|---|------------|------------|
| 1 | 22 (35.5%) | 18 (29.0%) |
| 2 | 12 (19.4%) | 12 (19.4%) |
| 3 | 5 (8.1%) | 3 (4.8%) |
| ≥4 | 11 (17.7%) | 1 (1.6%) |
| Inválidos | 4 (6.4%) | NA |
| Patógenos bacterianos | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 19 | 9 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 14 | 9 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 10 | 9 |
| <i>Enterobacter cloacae complex</i> | 10 | 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 9 | 1 |
| <i>Acinetobacter baumannii complex</i> | 9 | 9 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 1 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 4 | 1 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 4 | 1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3 | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 1 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 2 | 0 |
| <i>Proteus spp</i> | 2 | 4 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2 | 0 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 2 | 0 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0 | 0 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 0 | 0 |
| <i>Legionella pneumoniae</i> | 0 | 0 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | NA | 4 |
| <i>Citrobacter koseri</i> | NA | 1 |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> | NA | 1 |
| Patógenos virales | | |
| Rhinovirus/Enterovirus humano | 7 | NA |
| Metapneumovirus | 5 | NA |
| Coronavirus | 4 | NA |
| Parainfluenza virus | 2 | NA |
| Adenovirus | 1 | NA |
| Influenza A | 1 | NA |
| Influenza B | 0 | NA |
| Virus sincitial respiratorio | 0 | NA |
| Mutaciones de resistencia | | |
| CTX-M | 7 | NA |
| mecA/B y MREJ | 7 | NA |
| IMP | 1 | NA |
| NDM | 1 | NA |
| VIM | 0 | NA |
| KPC | 0 | NA |
| OXA-48 like | 0 | NA |
| AT aspirado traqueal; LBA lavado bronquioalveolar | | |

En la Tabla 4 se analizan las muestras que fueron positivas para patógenos piógenos en el panel respiratorio y la correlación que tuvieron con el cultivo. Aquellos pacientes en los cuáles los patógenos identificados en el panel respiratorio fueron igualmente identificados en cultivo fue el 23.1% de los pacientes, en los que por lo menos 1 de los patógenos identificados en el panel respiratorio se identificó en cultivo fue el 48.7% y en 11 pacientes (28.2%) no hubo ninguna correlación debido a que en 10 pacientes el cultivo resultó negativo y en 1 el cultivo presentó una identificación diferente a lo reportado en el panel respiratorio.

Tabla 4. Correlación de identificación patógenos piógenos BIOFIRE vs cultivo.

| Correlación | Todas las muestras (n = 39) | Esputo (n= 13) | AT (n= 23) | LBA (n= 3) |
|---|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Total | 9 (23.1%) | 2 (15.4%) | 6 (26.1%) | 1 (33.3%) |
| Parcial | 19 (48.7%) | 5 (38.5%) | 12 (52.2%) | 2 (66.7%) |
| Ninguna | 11 (28.2%) | 6 (46.1%) | 5 (21.7%) | 0 |
| Cultivo negativo | 10 (90.9%) | 5 (83.3%) | 5 (100%) | 0 |
| ID cultivo diferente | 1 (9.1%) | 1 (16.7%) | 0 | 0 |
| Se analizan las muestras que fueron positivas para patógenos piógenos en el panel respiratorio y la correlación que tuvieron con el cultivo, reportándose como correlación total si el panel respiratorio y el cultivo reportaron los mismos patógenos, parcial si solamente algunos de los patógenos fueron igualmente identificados en el panel respiratorio y en el cultivo, ninguna cuando no presentaron correlación entre el panel respiratorio y el cultivo ya sea porque el cultivo fue negativo o porque el cultivo reportó un patógeno diferente totalmente al panel respiratorio. ID identificación. | | | | |

En la Tabla 5 se describe la distribución del número de patógenos identificados en relación con el tipo de muestra enviada (AT, esputo o LBA).

Ninguna de las muestras analizadas por el panel respiratorio de LBA resultaron inválidas. El tipo de muestra que se asoció a un mayor número de patógenos identificados fue el aspirado traqueal en comparación con esputo y LBA tanto en el panel respiratorio como en cultivo convencional. En las muestras de LBA analizadas por panel respiratorio, únicamente el 22% (2/9) fueron reportadas negativas en comparación con el 66% (6/9) de las muestras analizadas por cultivo.

Tabla 5. Comparación tipo de muestra y número de patógenos identificados

| | BIOFIRE | | | CULTIVO | | |
|---|---------|--------|-----|---------|--------|-----|
| | AT | Esputo | LBA | AT | Esputo | LBA |
| Inválido | 2 | 2 | 0 | NA | NA | NA |
| 0 | 5 | 1 | 2 | 11 | 11 | 6 |
| 1 | 10 | 7 | 5 | 10 | 7 | 1 |
| 2 | 5 | 6 | 1 | 8 | 2 | 2 |
| 3 | 3 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| ≥4 | 7 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| AT Aspirado traqueal, LBA Lavado bronquioalveolar, NA No aplica | | | | | | |

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El estudio demuestra el desempeño de FilmArray® LRTIP en pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de neumonía. A pesar de que la muestra fue pequeña, sirve para resaltar algunos datos obtenidos importantes. La tasa de positividad para FilmArray® LRTIP fue significativamente mayor en comparación con el cultivo convencional. Esto demuestra el mayor rendimiento diagnóstico que tiene la prueba para la identificación de patógenos. En un análisis de las 50 muestras positivas por el panel respiratorio, eliminando aquellas muestras en las que se identificó únicamente virus o bacterias atípicas y que el resultado del cultivo resultó negativo fueron 10 muestras en su totalidad proveniente de muestras no invasivas (AT o esputo), con aislamiento de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

Entre las muestras que fueron positivas por FilmArray® LRTIP y cultivo no hubo diferencia entre las que resultaron positiva para identificación única o múltiples detecciones. En este punto es importante mencionar la diferencia que se demostró entre el panel y cultivo en relación con el número de patógenos identificados. Como se demostró en la tabla 2 y 3, el 88.2% (30/34) de las muestras positivas por cultivo identificaron únicamente 1 o 2 microorganismos,

en comparación con el panel respiratorio que fue el 68% (34/50), siendo mas demostrativo en aquellas identificaciones de 4 o más microorganismos 2.9% (1/34) en cultivo y 22% (11/50) en el panel respiratorio. Son diversos los factores asociados como es la identificación de virus y bacterias atípicas, sin embargo, si se observó un mayor aumento del número de bacterias piógenas identificadas.

Estos resultados llevan a un sobrediagnóstico y a una dificultad en la interpretación de los resultados por diversos motivos; los principales 2 virus identificados por el panel fueron rinovirus/enterovirus y metapneumovirus. Rinovirus/enterovirus representa una causa importante de infección de vías respiratorias en todas las edades en cualquier estación del año, sin embargo, en la última actualización realizada de la relación que tiene con NAC, se concluye su difícil asociación como agente causal único debido a que en la mayoría de los casos se asocia a presencia de infección bacteriana.⁴¹ En un análisis publicado recientemente se reportó una incidencia de 0.5 – 1 caso/100 000 habitantes para mayores de 14 años con neumonía adquirida en la comunidad ingresados a la UCI por metapneumovirus con mayor incidencia en los meses posteriores a influenza (marzo – abril), por lo que sugieren que metapneumovirus debe formar parte de los diferenciales en pacientes con falla respiratoria aguda.⁴² En nuestro estudio, de los 7 rinovirus/enterovirus detectados, únicamente en 2 de las muestras fue agente único, en comparación con los 5 metapneumovirus detectados en los que en 4 muestras fue el único agente identificado.

La mayor cantidad de metapneumovirus detectados en comparación con virus de la influenza, VSR o coronavirus puede deberse a la temporalidad en la

que se realizó el estudio, y apoya lo reportado de presentarse en el periodo post-influenza.

Dentro de las ventajas que se busca al realizar este tipo de estudios moleculares en pacientes con neumonía es la rápida identificación del agente causal para dar un tratamiento dirigido. En nuestro estudio el 33.9% de los médicos tratantes no hizo cambios en el antibiótico indicado, sin embargo, un 54.8% realizó modificaciones importantes en el manejo del paciente en menos de 24 horas debido a que el 30.6% escaló el tratamiento indicado y el 24.2% suspendió o descaló el antibiótico. Cuando se trata de infecciones graves que ponen en riesgo la vida del paciente, los médicos tratantes suelen aceptar más el resultado que indique mantener o aumentar la cobertura antibiótica, no así cuando obtienen resultados negativos que apoyarían la suspensión o disminución de la cobertura antibiótica. Sin embargo, lograr suspender antibióticos en un 12.9% y descalar en un 11.3% dentro de las primeras 24 horas pudiera considerarse un porcentaje importante para el programa de optimización de antibióticos.

Es importante señalar las limitaciones del estudio, la muestra fue pequeña, limitación en patógenos detectados. A pesar del amplio número de patógenos detectados, presentamos 6 aislamientos de bacterias no identificadas por el panel que son *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter koseri* y *Klebsiella aerogenes*. Específicamente para la población que vive con VIH, no identifica

patógenos comunes como son *Pneumocistis jirovecii*, *Nocardia spp.* y *Mycobacterium tuberculosis*.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

El panel respiratorio demuestra mayor rendimiento diagnóstico que el cultivo en pacientes inmunocomprometidos con neumonía ya sea adquirida en la comunidad o intrahospitalaria. El panel brinda además una aplicación que favorece los programas de optimización de antibióticos por lo que es una buena herramienta para utilizar.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Revisado el 23 de Marzo del 2019]
2. M M van der Eerden, F Vlassembler, C S de Graaff, T Groot, W Bronsveld, H M Jansen WGB. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax*. 2005;672–8.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, *et al*. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2).
4. Carugati M, Aliberti S, Reyes LF, Sadud RF, Irfan M, Prat C, *et al*. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia : an international study. *Eur Respir J* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00096-2018>
5. Mcallister-hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014;1198–208.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al*. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated

- Pneumonia : 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;1–51.
7. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare- associated infection : a large cohort study. BMC Infect Dis. 2012;
 8. Fleming-dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, Jr TMF, *et al.* Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. J Am Med Assoc. 2020;4027(17):1864–73.
 9. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, David E, *et al.* FilmArray , an Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection : Development and Application to Respiratory Tract Infection. PLoS One. 2011;6(10).
 10. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases : the Versatile β -Lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007;20(3):440–58.
 11. Poirel L, Revathi G, Bernabeu S, Nordmann P. Detection of NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Kenya \square . Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(2):934–6.
 12. Vila J, Francesc Ã. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;28(10):726–36.
 13. Tumbarello M, Trecarichi M, Fiori B, Losito R, Inzeo TD, Campana L, *et al.* Multidrug-Resistant *Proteus mirabilis* Bloodstream Infections : Risk Factors and Outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):3224–31.
 14. Navarro F, Miro E. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;28(9):638–45.

15. Bush K, Jacoby GA. MINIREVIEW Updated Functional Classification of β - Lactamases β . Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969–76.
16. Heffron R. Pneumonia, with special reference to pneumococcus lobar pneumonia. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1939
17. Fang GD, Fine M, Orloff J, *et al.* New ad emerging etiologies for community acquried pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases, medicine (Baltimore) 1990;69:307-16
18. <https://www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
19. <https://www.cdc.gov/groupbstrep/about/adults.html> [Revisado el 23 de marzo 2019]
20. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-trallero E. Streptococcus pyogenes Pneumonia in Adults : Clinical Presentation and Molecular Characterization of Isolates 2006-2015. PLoS One. 2016;28:1–13.
21. <https://www.cdc.gov/legionella/about/index.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
22. <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
23. <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/cpneumoniae/hcp/disease.html>]Revisado el 23 de marzo del 2019]
24. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2017-2018.htm> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
25. <https://www.cdc.gov/parainfluenza/hcp/clinical.html> [revisado el 23 de marzo del

2019]

26. <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
27. <https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
28. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html> [revisado el 23 de marzo del 2019]
29. <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html> [Revisado el 23 de marzo del 2019]
30. Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, *et al.*
Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults.
N Engl J Med. 2015;415–27.
31. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS. Syndromic Panel-Based Testing
in Clinical Microbiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(1):1–28.
32. Xu M, Qin X, Astion ML, Rutledge JC, Simpson J, Jerome KR, *et al.*
Implementation of FilmArray Respiratory Viral Panel in a Core Laboratory
Improves Testing Turnaround Time and Patient Care. Microbiol Infect Dis.
2013;118–23.
33. Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens
detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. Arch Virol. 2013;
34. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, *et al.*
Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes. Arch Pathol Lab
Med. 2015;139(May).
35. Schreckenberger PC, Mcadam J. Point-Counterpoint : Large Multiplex PCR
Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal
Pathogens. J Clin Microbiol. 2015;53(10):3110–5.

36. Jevons MP. “Celbenin” - resistant Staphylococci. Br Med J. 1961;
37. <https://www.cdc.gov/mrsa/healthcare/index.html> [Revisado 23 de marzo del 2019]
38. Torres C, Emilia Ñ. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;28(8):541–53.
39. Musher DM, Thorner AR, Europe I. Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2019;1619–28.
40. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae : mechanisms and clinical implications. Br Med J. 2015.
41. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37(4):555–71.
42. Vidaur L, Totorika I, Montes M, Vicente D, Rello J, Cilla G. Human metapneumovirus as cause of severe community-acquired pneumonia in adults: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis. Ann Intensive Care [Internet]. 2019;9(86). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0559-y>

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

María Teresa Ramírez Elizondo

Candidata a Médico Especialista en Medicina Interna.

Tesis: EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL BIOFIRE
FILMARRAY®PANEL DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO
INFERIOR EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS CON NEUMONÍA

Campo: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el día 21 de abril de 1989,
hija de José Ángel Ramírez Martínez y Ma. Herlinda Elizondo Riojas.

Educación: Estudió en el Instituto Excelsior de Monterrey A.C. la primaria en el
ciclo escolar 1995 – 2001 y la secundaria en el mismo Instituto en el ciclo 2001
– 2004, posteriormente cursó su bachillerato en el Centro de Investigación y
Desarrollo de Educación Bilingüe (CIDEB) en el ciclo escolar 2004 – 2006.

Ingresó a la Facultad de Medicina de la UANL en la generación 2006 – 2012
graduándose con Mención Honorífica siendo el lugar 13 de su generación.

Experiencia Profesional: Realizó su servicio social en el IMSS en la UMF 66
entre 2012 – 2013, además de desempeñarse posteriormente como médico
residente del servicio de Medicina Interna en el ciclo 2014 – 2018.